



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 42 36 331 A 1**

51 Int. Cl.⁵:
A61K 31/52

21 Aktenzeichen: P 42 36 331.4
22 Anmeldetag: 28. 10. 92
43 Offenlegungstag: 5. 5. 94

DE 4236331 A1

71 Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

72 Erfinder:
Müller, Enzo, Prof. Dr., 6530 Bingen, DE;
Küfner-Mühl, Ulrike, Dipl.-Chem. Dr., 6507
Ingelheim, DE

54 Synergistische Kombination

57 Die Erfindung betrifft eine synergistische Wirkstoffkombination für die symptomatische Therapie degenerativer Alterserkrankungen.

DE 4236331 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine synergistisch wirkende Arzneimittelskombination für die symptomatische Therapie degenerativer Alterserkrankungen.

Zum Themenkreis der degenerativen Alterserkrankungen gehören beispielsweise Verluste von Gedächtnisleistungen, ein eingeschränktes Erinnerungsvermögen, insbesondere eine geringere Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, Erkrankungen des Alzheimerstyps, senile Demenz des Alzheimer Typs.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Arzneimitteln zur Behandlung des genannten Krankheitsbildes vorgeschlagen. Hierzu zählen einerseits Wirkstoffe mit adenosin antagonistischen Eigenschaften. Hochaktive Vertreter dieser Wirkungsrichtung sind funktionalisierte Xanthinderivate mit adenosin antagonistischen Eigenschaften, wie sie in zahlreichen Patentanmeldungen offenbart sind, so z. B. Theophyllin-Derivate aus der US 3 624 215, 8-Phenyl-Xanthine aus der US 4 593 095, heterosubstituierte Xanthine aus der US 4 755 517. Hochwirksame Adenosin-Antagonisten sind aus den Europäischen Patentanmeldungen 374 808 und Internationalen Patentanmeldung WO 92/00297 bekannt.

Weiterhin wurden cholinomimetisch wirkende Substanzen, wie Acetylcholinesterase Inhibitoren und Muscarin Rezeptor-Agonisten und Antagonisten in dieser Indikation vorgeschlagen. Verbindungen dieser Wirkungsrichtung leiten sich in der Regel von 5- und 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclen ab und sind beispielsweise in folgenden Patentanmeldungen beschrieben: EP 325 263, EP 370 415, EP 458 214, AT 291 273, EP 257 741. Erfindungsgemäß wird zur symptomatischen Behandlung neurodegenerativer Alterserkrankungen eine Kombination enthaltend mindestens einen Adenosin-Antagonisten (A) und mindestens einer cholinomimetisch wirkenden Substanz (B) vorgeschlagen.

Der Vorteil einer solchen erfindungsgemäßen Kombination liegt darin, daß die Wirkung der einzelnen Komponenten (A) und (B) in der Kombination eine überadditive (synergistische) ist.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Kombination besteht darin, daß die cholinomimetische Substanz (B) ihre volle zentrale Wirkung bei geringerer Dosis erzeugt. Dies führt zu einer deutlichen Verringerung der Nebenwirkungen, die sonst üblicherweise bei der Behandlung mit cholinergisch wirkenden Arzneimitteln auftreten. Die Beeinflussung cholinergischer Mechanismen erfolgt beispielsweise durch M₁-Agonisten, M₂-Antagonisten und Acetylcholinesterase-Hemmer. Für die erfindungsgemäße Kombination sind somit Verbindungen des Typs B geeignet, die M₁-agonistische, M₂-antagonistische oder Acetylcholinesterasehemmende Eigenschaften aufweisen.

Verbindungen der genannten Wirkungsrichtung sind in den Europäischen Patentanmeldungen EP 325 263, 370 415 und 458 214 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, insbesondere auf die dort genannten bevorzugten Bereiche wie auch die Ausführungsbeispiele. Als Komponente A der erfindungsgemäßen Kombination eignen sich Adenosin-Antagonisten Xanthin-Derivate, die diese Eigenschaft aufweisen, sind in den Europäischen Patentanmeldungen EP 374 808 sowie der internationalen Patentanmeldung WO 92/00 297 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, insbesondere die dort beschriebenen bevorzugten Bereiche sowie die Ausführungsbei-

spiele. Von besonderem Interesse ist die Kombination aus 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion als Adenosin antagonist und 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octan (Bsp. 1, EP 370415) bzw. dessen Säureadditionssalze als cholinomimetisch wirkende Substanz.

Ebenfalls bevorzugt sind die Enantiomere R(+) - 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion und S(-) - 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion bzw. (-) - 3-(Propinyloxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octan.

Die Aktivität der Hippocampusneuronen wurde in vitro durch elektrophysiologische Messungen erfaßt. Hippocampuschnitte aus Rattengehirnen wurden in einer Perfusionskammer inkubiert und die Wirkung von Substanzen der Klasse B (cholinomimetische Wirkung) und Klasse A (Adenosin antagonistische Wirkung) einzeln und in Kombination durch extrazelluläre und intrazelluläre Ableitungen gemessen. Evozierte Potentiale, Spontanaktivität, Membranwiderstand, Akkomodation, Hyperpolarisierung und Depolarisierung der Neuronen wurden durch Substanzzugabe beeinflußt.

Anhand dieser Parameter wurde festgestellt, daß Kombination der Wirkstoffe eine synergistische Wirkung auf das Antwortverhalten der Neuronen ausübt. Vorgabe von Substanzen der Klasse A erhöhte die Wirkung der Substanzen der Klasse B über den Maß der Eigenwirkung der Substanzen der Klasse B. Als Adenosin antagonist wurde 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion (KFM 19) und als cholinomimetisch wirkende Substanz das 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octan (Bsp. 1, EP 370415) eingesetzt. Die erfindungsgemäße Kombination [A und B] kann für sich allein oder gegebenenfalls in weiterer Kombination mit anderen mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsüßholz, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypoly-methylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch in Süßungsmitteln, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspensiohilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispiels-

weise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen oder Äthylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Die Dosierung einer therapeutisch wirksamen Menge der Kombination liegt im allgemeinen zwischen 5 und 500 mg, bevorzugt zwischen 20 und 200 mg je Einzeldosis.

Patentansprüche

1. Wirkstoffkombination enthaltend einen Adenosin-Antagonisten und eine cholinomimetisch wirkende Substanz.
2. Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Adenosinantagonist 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion oder eines seiner Enantiomere ist.
3. Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die cholinomimetisch wirkende Substanz 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octan (Bsp. 1, EP 370415) oder eines seiner Säureadditionssalze ist.
4. Wirkstoffkombination enthaltend 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion und 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octan (Bsp. 1, EP 370415) oder eines seiner Säureadditionssalze.
5. Wirkstoffkombination enthaltend S(-)-8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6-dion und (-)-3-Propinyloxy-1-azabicyclo[2,2,2]octan oder eines seiner Säureadditionssalze.
6. Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur symptomatischen Behandlung neurodegenerativer Alterserkrankungen.

- Leerseite -